

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
**INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
 PARIS

①1 N° de publication : **2 782 455**

(à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **98 10567**

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 31/4365, A 61 K 9/19, 9/08, A 61 P 7/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.08.98.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
 demande : 25.02.00 Bulletin 00/08.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
 recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
 établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
 apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI Société anonyme — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : ALEMAN CLAUDE et BREUL
 THIERRY.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : SANOFI-SYNTHELABO.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE INJECTABLE A BASE D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT
 ACCEPTABLE DU CLOPIDOGREL OU DE TICLOPIDINE.

⑤7 La présente invention a pour objet une composition
 pharmaceutique aqueuse injectable contenant un lyophilisat
 constitué du clopidogrel ou de la ticlopidine éventuelle-
 ment sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable,
 du Pluronic F68(R) reconstitué dans un solvant de reprise
 aqueux qui comprend un agent basique modificateur de pH
 compatible avec l'administration par injection et du Solutol
 HS15(R).

FR 2 782 455 - A1



La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique à base d'un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine, plus particulièrement une composition pharmaceutique injectable.

En particulier, la présente invention a pour objet une formulation injectable de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate.

Le clopidogrel est un nouvel antiagrégant plaquettaire, notamment décrit dans les brevets EP 099802, EP 281459 et US 4,847,265. Ce médicament est plus particulièrement utilisé pour la réduction des accidents liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite, mort vasculaire) chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent, un accident vasculaire cérébral récent ou présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs avérée. La ticlopidine est également un puissant agent antithrombotique ; on pourra se référer à FR 73 03503. Le clopidogrel et la ticlopidine doivent souvent être administrés dans l'urgence à des patients pour lesquels l'administration par voie orale est difficile.

Le clopidogrel est commercialisé sous sa forme hydrogénosulfate et la ticlopidine sous sa forme chlorhydrate. Aucune formulation injectable à base du clopidogrel sous forme hydrogénosulfate ou à base de la ticlopidine sous forme chlorhydrate n'est commercialisée.

Dans les brevets US 4,847,265, EP 099 802 et EP 281459 une composition à base de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour administration parentérale, sous forme de soluté injectable est mentionnée. Ce type de formulation contenant un sel du clopidogrel en solution dans un solvant isotonique est difficilement utilisable. En effet, ce type de solution dont le pH est inférieur à 2 rend l'injection très douloureuse.

Dans la demande de brevet WO 97/17064, on décrit une forme lyophilisée du clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable contenant du mannitol et de l'alanine. Lors de la reconstitution du lyophilisat dans le solvant de reprise, on observe souvent un problème d'auto-agrégation du clopidogrel.

Ainsi, la préparation d'une forme injectable à base d'un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine est difficile à cause des propriétés physico-chimiques de ces principes actifs.

Il a maintenant été trouvé une nouvelle forme injectable d'un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine, beaucoup mieux tolérée à l'injection et plus facilement manipulable pour la préparation de la forme galénique.

Par forme injectable, on entend un lyophilisat reconstitué dans un solvant de reprise. Les sels du clopidogrel et de la ticlopidine sont instables en solution aqueuse : on

observe une forte dégradation. Il est donc nécessaire de réaliser un lyophilisat stable à température ambiante qui sera reconstitué dans un solvant de reprise avant l'injection. Les sels du clopidogrel ou de la ticlopidine, lyophilisés seuls, forment des agrégats insolubles collés au verre du flacon. Il s'est donc révélé indispensable d'utiliser un inhibiteur d'agrégation. Le poloxamer 188, copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (masse moléculaire = 8350) commercialisé sous le nom de Pluronic F68® s'est révélé être un tensioactif injectable particulièrement efficace pour l'obtention d'un lyophilisat à la fois non effondré dont le temps de dissolution dans le solvant de reprise est inférieur à une minute et qui est stable physiquement au moins pendant une semaine à une température comprise entre 5°C et 40°C.

Ainsi, la présente invention concerne une formulation lyophilisée contenant en tant que principe actif un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine et du Pluronic F68®.

La formulation lyophilisée selon l'invention comprend avantageusement 65 à 95 % (p/p) du sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine et 5 à 35 % (p/p) de Pluronic F68®.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet une formulation lyophilisée qui comprend 65 à 95 % (p/p) d'un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel et 5 à 35 % (p/p) de Pluronic F68®.

Particulièrement, l'invention concerne une formulation lyophilisée contenant le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et du Pluronic F68®.

Selon la présente invention, une formulation lyophilisée contenant 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68® est particulièrement préférée.

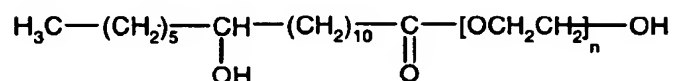
Pour obtenir une composition aqueuse injectable, ce lyophilisat doit être mis en solution.

Comme indiqué précédemment, les sels du clopidogrel et de la ticlopidine sont des acides forts. En solution aqueuse, ils donnent des solutions présentant un pH inférieur à 2, ce qui est incompatible avec l'injection.

Il est donc nécessaire d'utiliser un agent basique modificateur de pH de préférence le phosphate disodique pour obtenir une solution tamponnée de pH supérieur à 4. A un tel pH, les sels du clopidogrel et de la ticlopidine précipitent ce qui constitue un inconvénient majeur pour une forme injectable.

Il a maintenant été trouvé que, pour avoir une solution compatible avec l'injection, le lyophilisat doit être reconstitué dans un solvant de reprise contenant à la fois un agent modificateur de pH compatible avec l'injection et plus particulièrement le phosphate

disodique pour obtenir un pH compris entre 4 et 7 et du polyoxyéthylèneglycol-660-12-hydroxystéarate de formule :



commercialisé sous le nom de Solutol HS15® pour éviter la précipitation du principe actif à ce pH. Le Solutol HS15® est un retardateur de précipitation particulièrement efficace qui permet d'obtenir une solution compatible avec l'injection.

Le solvant de reprise contient un agent basique modificateur de pH de préférence le phosphate disodique ; de telles bases sont utilisées en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au principe actif utilisé.

Le Solutol HS15® est ajouté au solvant de reprise à raison de 5 à 15 % (p/v) de préférence à raison d'environ 9 % (p/v).

Ainsi, la présente invention a donc pour objet une composition aqueuse injectable contenant un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine, du Pluronic F68®, un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.

Selon la présente invention, l'eau utilisée est convenable pour les préparations injectables.

De manière préférée, la composition injectable selon l'invention comprend une quantité de sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine, comprise entre 0,1 et 20 % (p/v), de préférence entre 0,5 et 4 % (p/v).

En particulier, la composition injectable selon l'invention contient le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate, de préférence 2 % (p/v) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate.

Une composition injectable selon l'invention particulièrement préférée contient 2 % (p/v) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate, le phosphate disodique, de préférence en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au clopidogrel, du Pluronic F68® et du Solutol HS15®.

Encore plus préférées sont les compositions injectables selon l'invention contenant 2 % (p/v) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate, le phosphate disodique, de préférence en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au clopidogrel, 0,01 à 2 % (p/v) de Pluronic F68®, de préférence 0,5 % (p/v) et du Solutol HS15®.

De manière particulièrement préférées, l'invention concerne des compositions injectables contenant 2 % (p/v) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate, le phosphate disodique, de préférence en quantité proche de la stoechiométrie par

rapport au clopidogrel, 0,5 % (p/v) de Pluronic F68® et 5 à 15 % (p/v) de Solutol HS15® de préférence 9 % (p/v).

En particulier, la présente invention a pour objet une composition injectable constituée d'un lyophilisat qui comprend 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate, et 20 % (p/p) de Pluronic F68®, le dit lyophilisat étant reconstitué dans un solvant de reprise, solution aqueuse qui comprend en quantité stoechiométrique par rapport au principe actif un agent basique modificateur de pH, de préférence le phosphate disodique et 9 % (p/v) de Solutol HS15®.

Les lyophilisats de la présente invention sont préparés par des procédés classiques, selon les techniques habituelles de lyophilisation. Ainsi, par exemple, on dissout le principe actif et le Pluronic F68® sous agitation dans une quantité appropriée d'eau pour préparation injectable. La solution obtenue est clarifiée et filtrée dans des conditions stériles puis introduite dans des récipients (flacons) stériles à la capacité voulue.

La lyophilisation des solutions est réalisée comme suit : la solution suit un cycle de congélation puis de sublimation et de dessiccation adapté au volume à lyophiliser et au récipient contenant la solution. Par exemple, on procède à la congélation de la solution à une température comprise entre - 15 et - 80°C de préférence entre - 40 et - 50°C, pendant une durée comprise entre 2 et 5 heures puis à la sublimation, à une température comprise entre - 10 et - 50°C, de préférence entre - 30 et - 40°C sous une pression réduite comprise entre 3 et 60 Pa de préférence entre 10 et 14 Pa pendant un temps compris entre 60 et 100 heures et enfin à la dessiccation secondaire à une température comprise entre 0 et 35°C de préférence entre 20 et 30°C sous une pression comprise entre 0,5 et 20 Pa, de préférence entre 4 et 5 Pa, pendant un temps compris entre 10 et 40 heures. On bouche ensuite les flacons dans des conditions stériles habituelles.

Le solvant de reprise est préparé par dissolution sous agitation dans une quantité appropriée d'eau pour préparation injectable de Solutol HS15® préalablement fondu et de l'agent basique. La solution est alors convenablement filtrée, pour éliminer des résidus éventuels, et stérilisée. De préférence, avant la stérilisation effectuée dans un autoclave, la solution est subdivisée dans des ampoules ou flacons mono-dose, éventuellement en opérant sous atmosphère d'azote.

La préparation injectable peut être prête à l'emploi ou être reconstituée juste avant l'injection. Dans le cas où la composition injectable est reconstituée juste avant l'injection, la préparation pharmaceutique pourra se présenter sous la forme d'une poudre, pour préparations injectables, lyophilisée contenue dans un flacon associée à

un solvant de reconstitution de la poudre pour préparations injectables lyophilisée contenu dans un autre flacon.

La préparation pharmaceutique pourra également se présenter sous la forme d'une poudre pour préparations injectables lyophilisée associée à un solvant de reconstitution de la poudre pour préparations injectables lyophilisée, les deux formes étant contenues dans une seringue à double compartiment.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un kit pharmaceutique qui se présente sous la forme de deux récipients stériles, l'un renfermant une formulation lyophilisée qui contient en tant que principe actif un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine et du Pluronic F68® et l'autre renfermant un solvant de reprise aqueux qui comprend un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.

La présente invention a également pour objet un kit pharmaceutique qui se présente sous la forme d'une seringue double compartiment, l'un des compartiments renfermant une formulation lyophilisée qui contient en tant que principe actif un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine et du Pluronic F68® et l'autre compartiment renfermant un solvant de reprise aqueux qui comprend un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.

En particulier, les kits pharmaceutiques selon la présente invention comprennent la formulation lyophilisée contenant en tant que principe actif le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate ; de préférence la formulation lyophilisée contient 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68®.

Plus particulièrement, la présente invention concerne des kits pharmaceutiques dans lesquels la formulation lyophilisée contient 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68® et le solvant de reprise comprend le phosphate disodique en tant qu'agent basique, de préférence, en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au principe actif et du Solutol HS15®.

Particulièrement préférés sont les kits pharmaceutiques dans lesquels la formulation lyophilisée contient 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68® et le solvant de reprise comprend le phosphate disodique en tant qu'agent basique, en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au principe actif et 5 à 15 % (p/v) de Solutol HS15®, de préférence 9% (p/v).

Selon un autre de ces aspects, la présente invention a également pour objet l'utilisation du clopidogrel ou de la ticlopidine ou un de leurs sels pharmaceutiquement

acceptables pour la préparation de formulations injectables convenables pour la réduction des accidents liés à l'athérosclérose chez des patients pour lesquels l'administration de médicaments par voie orale est impossible.

- 5 Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation du clopidogrel sous forme hydrogénosulfate pour la préparation de formulations injectables convenables pour la réduction des accidents liés à l'athérosclérose chez des patients pour lesquels l'administration de médicaments par voie orale est impossible. La formulation injectable selon l'invention sera administrée en dose unique ou pendant un à cinq jours dans les états aigus pour initier le traitement.
- 10 La dose journalière de principe actif à administrer varie naturellement selon l'âge et le poids du patient, ainsi que selon le type et la gravité de la pathologie à traiter.
- En général, pour un adulte ayant une constitution normale, la dose journalière de principe actif à administrer selon l'invention est comprise entre 1 et 500 mg, de préférence entre 25 et 125 mg.
- 15 Les doses unitaires peuvent donc contenir de 25 à 125 mg de principe actif. De telles doses unitaires, après une convenable dilution dans la solution à injecter, sont en général administrées une fois par jour.
- Selon un aspect préféré, les doses unitaires contiennent 75 mg de clopidogrel dans un volume de 5 ml. Selon un aspect encore plus préféré, les doses unitaires contiennent
- 20 100 mg de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate dans un volume de 5 ml.

L'EXEMPLE qui suit illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : Clopidogrel sous forme hydrogénosulfate

5

TABLEAU I

Composition de la solution à lyophiliser :

Constituant	Quantité
Clopidogrel sous forme hydrogénosulfate	100 mg *
Pluronic F68®	25 mg
Eau pour préparation injectable	5 ml

* correspondant à 75 mg de clopidogrel.

10

Le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et le Pluronic F68® sont ajoutés dans l'eau pour préparation injectable à température ambiante sous agitation légère jusqu'à dissolution complète pendant au moins 30 minutes. La solution ainsi obtenue est filtrée sur un filtre de seuil de rétention de 0,22 µm et répartie en flacons de verre à raison de

15

5 ml par flacon. Les flacons sont bouchés par des bouchons piliers pour lyophilisation en chlorobutyle. Les flacons ainsi obtenus sont lyophilisés selon un cycle de lyophilisation approprié, par exemple :

- Congélation à - 45°C pendant 3 heures
- Sublimation à - 35°C sous une pression de 12 Pa pendant 80 heures
- Dessiccation secondaire à 25°C sous une pression de 3 Pa pendant 20 heures.

20

Les flacons obtenus sont alors bouchés sous courant d'azote puis sertis par des capsules d'aluminium.

TABLEAU II

Composition du solvant de reprise du lyophilisat

25

Constituant	Quantité
Solutol HS 15®	450 mg
Na ₂ HPO ₄ , 12 H ₂ O	179 mg
Eau pour préparation injectable	5 ml

Le Solutol HS 15® est préalablement chauffé à 50°C afin d'être à l'état fondu.

Le Solutol HS 15® fondu et le phosphate disodique sont alors ajoutés dans l'eau pour préparation injectable à température ambiante sous agitation légère jusqu'à dissolution complète pendant au moins 30 minutes.

- 5 La solution ainsi obtenue est filtrée sur un filtre de seuil de rétention de 0,22 µm et répartie en flacons de verre à raison de 5 ml par flacon. Les flacons sont ensuite bouchés avec des bouchons en chlorobutyle puis sertis par des capsules d'aluminium puis autoclavés à 121°C pendant un temps compris entre 15 min et 30 min pour garantir leur stérilité.
- 10 Les flacons sont ensuite agités afin d'éviter un éventuel déphasage de la solution obtenue lors de l'autoclavage.

REVENDEICATIONS

- 5 1. Formulation lyophilisée caractérisée en ce qu'elle contient en tant que principe actif un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine et du Pluronic F68®.
2. Formulation lyophilisée selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate.
- 10 3. Formulation lyophilisée selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle contient 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68®.
- 15 4. Kit pharmaceutique caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de deux récipients stériles, l'un renfermant une formulation lyophilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et l'autre renfermant un solvant de reprise aqueux qui comprend un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.
- 20 5. Kit pharmaceutique caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une seringue double compartiment, l'un des compartiments renfermant une formulation lyophilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et l'autre compartiment renfermant un solvant de reprise aqueux qui comprend un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.
- 25 6. Kit pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 5 caractérisé en ce que le solvant de reprise comprend le phosphate disodique en tant qu'agent basique.
- 30 7. Kit pharmaceutique selon la revendication 6 caractérisé en ce que le solvant de reprise contient le phosphate disodique en quantité proche de la stoechiométrie par rapport au principe actif.
- 35 8. Kit pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisé en ce que le solvant de reprise comprend de 5 à 15 % (p/v) de Solutol HS15®.

9. Kit pharmaceutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le solvant de reprise comprend 9% (p/v) de Solutol HS15®.
- 5 10. Composition aqueuse injectable caractérisée en ce qu'elle contient en tant que principe actif un sel pharmaceutiquement acceptable du clopidogrel ou de la ticlopidine, du Pluronic F68®, un agent basique modificateur de pH compatible avec l'administration par injection et du Solutol HS15®.
- 10 11. Composition aqueuse injectable selon la revendication 10 caractérisée en ce que le principe actif est le clopidogrel sous forme hydrogénosulfate.
12. Composition aqueuse injectable selon la revendication 11 caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate comprise
15 entre 0,1 et 20 % (p/v).
13. Composition aqueuse injectable selon la revendication 12 caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate comprise
20 entre 0,5 et 4 % (p/v).
14. Composition aqueuse injectable selon la revendication 13 caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate égale à 2 % (p/v).
- 25 15. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 10 à 14 caractérisée en ce que l'agent basique est le phosphate disodique.
16. Composition aqueuse injectable selon la revendication 15 caractérisée en ce que le phosphate disodique est présent en quantité proche de la stoechiométrie par
30 rapport au principe actif.
17. Composition aqueuse injectable selon la revendication 16 caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,01 à 2 % (p/v) de Pluronic F68®.
- 35 18. Composition aqueuse injectable selon la revendication 17 caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 % (p/v) de Pluronic F68®.

19. Composition aqueuse injectable selon la revendication 18 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 à 15 % (p/v) de Solutol HS15®.
- 5 20. Composition selon la revendication 19 caractérisée en ce qu'elle comprend 9 % (p/v) de Solutol HS15®.
- 10 21. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 20 caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une formulation lyophilisée qui comprend 80 % (p/p) de clopidogrel sous forme hydrogénosulfate et 20 % (p/p) de Pluronic F68®, le dit lyophilisat étant reconstitué dans un solvant de reprise, solution aqueuse qui comprend en quantité stoechiométrique par rapport au principe actif le phosphate disodique et 9 % (p/v) de Solutol HS15®.